






**ADHESION PREVENTING POLYSACCHARIDE CONTAINING CARBOXYL GROUP BRIDGED BY IONIC BOND****Publication number:** JP5124968**Publication date:** 1993-05-21**Inventor:** DABURIYUU JIEIMUZU HIYAN; DAGURASU BII JIYONZU; RICHIIYAADO ERU KUROONENZAARU**Applicant:** ETHICON INC**Classification:**

- international: **A61K31/715; A61K31/40; A61K31/717; A61K31/722; A61K31/728; A61K45/06; A61P43/00; A61K31/715; A61K31/40; A61K31/716; A61K31/726; A61K45/00; A61P43/00; (IPC1-7): A61K31/725; A61K31/73**

- European: A61K45/06; A61K31/40; A61K31/717; A61K31/722; A61K31/725; A61K31/728

Application number: JP19920112371 19920406**Priority number(s):** US19910680955 19910405**Also published as:**

 EP0507604 (A2)
 US5532221 (A1)
 GR92100122 (A)
 EP0507604 (A3)
 BR9201215 (A)

more >>

Report a data error here

Abstract of JP5 124968

PURPOSE: To efficiently carry out the prevention and suppression of post-operative adhesion with biocompatibility without any toxicity by topically applying an effective amount of carboxyl group-containing polysaccharides, etc., cross-linked with ionic bonds to a surgical wound site. **CONSTITUTION:** An effective amount of carboxyl group-containing polysaccharides cross-linked with ionic bonds [e.g. carboxymethyl cellulose (CMC)] or their pharmacologically permissible salts, e.g. sodium hyaluronate cross-linked with ferric chloride as an adhesion preventing agent is topically applied to a surgical wound site such as an abdominal surgery to suppress the occurrence of the post-operative adhesion.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-124968

(43) 公開日 平成5年(1993)5月21日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/725	A B J	8314-4C		
31/73	A D S	8314-4C		

審査請求 未請求 請求項の数1(全 7 頁)

<p>(21) 出願番号 特願平4-112371</p> <p>(22) 出願日 平成4年(1992)4月6日</p> <p>(31) 優先権主張番号 680955</p> <p>(32) 優先日 1991年4月5日</p> <p>(33) 優先権主張国 米国 (US)</p>	<p>(71) 出願人 591286579 エシコン・インコーポレイテッド ETHICON, INCORPORATED アメリカ合衆国、ニュージャージー州、サマービル、ユー・エス・ルート 22</p> <p>(72) 発明者 ダブリュー・ジェイムズ・ヒヤン アメリカ合衆国、08876 ニュージャージー州、サマービル、ウツドビル・テラス 8</p> <p>(74) 代理人 弁理士 田澤 博昭 (外2名)</p>
---	--

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 イオン結合により架橋したカルボキシル基を含有する癒着防止用多糖類

(57) 【要約】

【目的】 本発明は、体組織に対して生体相容性を有し、かつ術後癒着の防止・抑制に高い効果を示すカルボキシル基含有多糖類を提供することを目的とする。

【構成】 本発明に係る術後癒着抑制方法においては、イオン結合により架橋したカルボキシル基含有多糖類もしくはその薬理学的に受容可能な塩、例えば塩化第二鉄で架橋させたヒアルロン酸ナトリウムを、局所的に外科創傷部位に適用する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 癒着防止剤として、イオン結合により架橋したカルボキシル基含有多糖類もしくはその薬理学的に受容可能な塩の有効量を、外科創傷部位に局所的に適用する工程を含む術後癒着発生の抑制方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、術後の癒着を防止する方法に関する。癒着とは、術後の回復過程において生ずる、隣接する体組織層間、あるいは隣接する組織と器官の間での組織の好ましくない成長である。より詳しくは、本発明は、外科手術により生じた傷における癒着の発生とその程度を制御するため、イオン結合により架橋したカルボキシル基を含有する癒着防止用多糖類を用いる方法に関する。

【0002】

【従来の技術】医学および科学の分野においては、この十年間、カルボキシル基を含む多糖類およびその水溶性の塩の使用が広く研究されてきた。例えば、米国特許第4,141,973号(パラズ[Balazs])には、種々の治療目的で非炎症性のヒアルロン酸(HA)の使用が発案されている。そして、その治療目的には、癒着の防止、皮膚創傷の保護等の繊維組織の形成防止が含まれており、その中でも最も成功した例は、眼炎の手術に対してHAを使用するというものである。

【0003】術後の癒着防止あるいは抑制のためには、体組織において受容可能な半減期を有する治療薬が必要である。HAは、酸の形でも塩(ナトリウム塩、カリウム塩等)の形でも、湿潤環境下においてよく溶解する。そして、HAは溶解度が高いだけでなく、天然酵素の作用もよく受けるため、体組織における半減期は非常に短く、約1~3日である。この短い半減期は、特定の手術においては癒着防止に適しているが、他方長い半減期が望ましい手術もある。

【0004】そこで、これまでのところ、HAや他のカルボキシル基を含有する多糖類について、その治療効果、特に癒着防止効果を犠牲にすることなく、その半減期を延ばそうとする努力が続けられている。例えば、米国特許第4,772,419号には、多官能基性で、エーテル結合、エステル結合、アミド結合等を形成させる架橋剤で架橋させたHAが紹介されているが、この共有結合により架橋したHAはゲルを形成し、このゲルは特に癒着や組織の増殖防止に効果があると記載されている。またPCT出願WO89/02445は、HAを多種類の活性化剤と反応させることにより得た、共有結合の架橋部分を含む、非水溶性のHA誘導体を紹介している。さらに、PCT出願WO86/00912は、癒着や組織の増殖を防止する分解性のゲルを生成する多官能性のエポキシドで架橋させた、架橋HAまたは他の架橋カルボキシル基含有多糖類を紹介している。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】ところで、所望の多糖類を共有結合によって架橋させることにより、HAや他のカルボキシル基含有多糖類の半減期を長くしようという試みは一定の成功を収めたが、共有結合形成用架橋剤の生体との相容性や毒性についてはあまり知られていない。さらに、これら多糖類の癒着発生を抑止する程度は、何も架橋していないHAに比べれば幾分よいものの、まだ多くの手術において十分とは言えない。そこで、これら従来技術の欠陥に鑑み、体組織に対して生体相容性を有し、かつこれまでに述べた非架橋もしくは共有結合により架橋したカルボキシル基含有多糖類よりも癒着の防止・抑制に高い効果を示す、カルボキシル基含有多糖類誘導体の開発が求められている。

【0006】

【課題を解決するための手段および作用】本発明は、術後の癒着発生を抑制する方法であり、癒着防止剤としてイオン結合により架橋したカルボキシル基を含有する多糖類もしくはその薬理学的に受容可能な塩の有効量を手術部位に局所的に適用する工程を備える。

【0007】本発明の好ましい態様における癒着防止剤は、何も架橋していない多糖類より長い半減期を有し、共有結合によって架橋した多糖類よりも生体相容性に富む。また、この癒着防止剤は、外科部位に局所的に適用されたとき、何も架橋していない多糖類あるいは共有結合によって架橋した多糖類に比べ、術後癒着の発生を抑制する顕著な効果を示す。さらに、この癒着防止剤の形成に使われる架橋剤は、生体相容性で、体組織に対して毒性がない。

【0008】本発明の方法は、術後癒着を抑制する必要のある手術や、眼治療、整形外科等直接、間接にそのような癒着抑制の利益がある分野において用いられる。本発明のイオン結合で架橋したカルボキシル基含有多糖類は、創傷治癒剤、抗生物質等医薬品の製造過程においても有用である。

【0009】

【実施例】本発明において、カルボキシル基含有多糖類とは、少なくとも一個のカルボキシル基を含有する多糖類をいう。そして、この多糖類は、最初からカルボキシル基を含有したものをを用いてもよいし、カルボキシル基を含む誘導体を生成してから用いてもよい。このようなカルボキシル基含有多糖類の例としては、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルキチン、カルボキシメチルキトサン、カルボキシメチルデンプン、アルギン酸、ペクチン、カルボキシメチルデキストラン、例えばヘパリン、硫酸ヘパリン、硫酸コントロイチン、HAなどのグルコースアミノグリカンがあるが、もちろんこれに限定されるものではない。中でも特に好ましいのは、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルキチンおよびHAである。

【0010】これらのカルボキシル基含有多糖類を癒着防止剤として用いるときは、遊離酸の形、あるいは薬理学的に受容可能な塩の形で用いる。この薬理学的に受容可能な塩として好ましいのは、アルカリ金属塩あるいはアルカリ土類金属塩である。そして、癒着防止剤は、このカルボキシル基含有多糖類の薬理学的に受容可能な塩を用いるのが好ましい。そこで、最も好ましい癒着防止剤は、ヒアルロン酸ナトリウムということになる。

【0011】癒着防止剤に使用できるカルボキシル基含有多糖類は、例えば米国特許第4,517,295号や同第4,141,973号、またステルザー、クルグ「水溶性ガムおよび樹脂ハンドブック」(Stelzer & Klug, "Handbook of Water Soluble Gums and Resins")第4章(マグロウヒル、1980年)に記されているような公知の化合物でよい。最も好ましいカルボキシル基含有多糖類、すなわちHAの調製方法は、前述のパラーズの特許に説明されており、この特許では雄鶏のトサカからHAを抽出する方法を詳述している。また先の米国特許第4,517,295号では、発酵によるHAの調製方法が記載されている。なお、癒着防止剤の製造に使用されるHAは、高純度(医用グレード)のものでなければならない。

【0012】カルボキシル基含有多糖類をイオン結合により架橋させる架橋剤としては、多価のカチオン、好ましくは塩化第二鉄、塩化アンモニウム、硫酸クロム、硫酸アルミニウム等三価のカチオンを有する化合物がよい。最も好ましい架橋剤は、低毒性および生体相容性の観点から、塩化第二鉄である。

【0013】架橋反応は、典型的には、カルボキシル基含有多糖類の少なくとも0.5重量%水溶液に多価カチオンの水溶液を加えると、この添加とほぼ同時に起こる。反応混合物中における多価カチオンの濃度は、多糖類中のカルボキシル基の少なくとも10%を架橋させるに十分なものであればよい。反応後は、たいいていの場合、pHはほぼ中性にするのが望ましい。しかし、多価カチオンを添加したときのHAの沈殿を防ぐためには、多糖類溶液のpHを前もって酸性に調整しておく必要がある。このpH調整は、架橋剤として塩化第二鉄を使用したときなど、強いイオン結合が形成されるときに必要となる。

【0014】架橋反応は、多糖類のアニオン部分であるカルボキシル基との間で起こる。すなわち、このアニオン部分が多価カチオンとイオン結合する。このイオン結合により架橋した多糖類は、本発明において使用される癒着防止剤となるが、この多糖類は、生理食塩水等イオン性の媒体中でそれとは別個のイオン種に徐々に解離する。

【0015】癒着防止剤の粘度は、溶液中での多糖類の濃度を変えたり、架橋の程度を調節する多価カチオンの濃度を変化させることにより、調整することができる。癒着防止剤は、比較的高い粘度のゲルの形態をとること

もできるし、また低粘度の溶液とすることもできる。しかし癒着防止剤は、その粘度がいかなるものであろうとも、その架橋構造のため、非架橋性の多糖類よりは長い半減期を示す。

【0016】本明細書においては、癒着防止剤の局所的適用とは、処置されるべき体組織の表面に癒着防止剤を投与することを指す。「外科手術部位(site of surgical trauma)」という語は、何らかの形で創傷を負った体組織、例えば、切開、乾燥、縫合、切除、擦過傷、挫傷、裂傷、吻合、手技、補てつ手術、キューレット、整形外科手術、神経外科手術、心臓血管手術、あるいは可塑性もしくは再形成手術などを経た体組織を指す。またこの語は、創傷を負った組織に隣接する組織をも含む。

【0017】本発明の方法は、手術後に好ましくない癒着が形成されやすいいかなる動物においても、術後癒着の防止に用いることができる。そして、有利なことに、本発明の方法は、哺乳動物、特に人間において癒着の成長を防止するのに用いることができる。

【0018】本発明の方法は、術後癒着の防止が望まれるいかなる手術においても使用することができる。よって、この方法は、癒着の形成が望ましくないあらゆる種類の手術において広範に使用できる。例えば、本発明は、腹部手術、婦人科手術、胸部手術、腱や靱帯に係る整形外科手術、硬膜に係る神経科手術、肝臓の手術等に有用である。

【0019】癒着防止剤は、洗浄の形態で適用したり、あるいはゲル、クリーム、膜、泡等の形態でその外科手術部位に直接塗布するなど、都合のよい方法で外科手術部位に適用される。好ましくは、本発明においては、癒着防止剤は、注射器で外科手術部位に直接注射するのがよい。

【0020】癒着防止剤の投与は、創傷の治癒が進捗する前のいかなる時期にも行うことができる。好ましく、また非常に都合のよいのは、癒着防止剤を、手術の最中、または創傷を縫合する直前の手術の終了時に投与することである。しかし、場合によっては、手術中連続的に投与する方が望ましいこともある。

【0021】外科手術部位に局所的に投与される癒着防止剤の「有効量」とは、術後癒着の生起を減少させるのに必要な量をいう。投与量は、種々の要因に左右されるが、最も影響するのは、外科手術部位の表面積である。癒着防止剤の投与量は、露出した外科創傷部位の全体を被覆する量であるのが好ましいが、必要ならば、その外科創傷部位に隣接する体組織の露出表面をも被覆するものであってよい。そのような有効量は、経験により容易に決定することができる。

【0022】本発明で使用される癒着防止剤は、癒着防止補助のための担体としても使用できる。例えば、本発明に係る癒着防止剤は、他の公知の癒着防止剤、例えばトルメチンや、米国特許第4,937,254号に開示された非ス

5

テロイド系抗炎症薬（NAIDS）、あるいは欧州特許第297860号の組織プラスミノゲン活性剤（tPA）等の担体としても使用できる。このように他の癒着防止剤と組合せると、例えばトルメチンと本発明に係る癒着防止剤との間で相乗効果が起こり、癒着防止剤を単独で用いるよりもその効果を顕著に増大させることができる。また、本発明に係る癒着防止剤は、単に癒着を抑制するだけでなく、抗生物質、成長因子や他の薬物等の治療薬の担体としても用いることができる。

【0023】以下の実施例は、本発明を説明するためのものであって、本発明をこれに限定する意味で記載するのではない。

【0024】

【実施例】

＜実施例1＞

【イオン結合により高い割合で架橋させたHAゲル癒着防止剤】

（a）ゲルの調製

平均分子量約60万のヒアルロン酸ナトリウム0.634gを注射のため、ガラスビーカー中の水39.36gに溶解した。そして、均一な水溶液が得られたら、1Nの塩酸1.2mlを、pH調節用として、攪拌しながら加えた。ついで、1.5%の塩化第二鉄溶液5.2mlを攪拌しながら加えた。最後に中性に近いpHの均一なゲルが得られるまで、1.7Nの水酸化アンモニウム2.493mlを攪拌しながら加えた。得られたゲルの粘度は、約8,600cpsであった。

【0025】（b）試験のプロトコルと癒着防止剤の効果

この試験においてはロングエバンズ・ラット（体重はそれぞれ約250g）を用いた。これらのラットは、腹腔内にケタミン（体重1kg当り60mg）とキシラジン（体*

6

*重1kg当り10mg）を適用して麻酔を行った。そして、癒着を促進するため、盲腸を取り出し、点状の出血が生じるまでゲージで擦り、擦過傷をつくった。さらに、腹膜の一層とこれと垂直方向の腹筋をステンレススチール製の生検（バイオブシー）用パンチで取り出すことにより、腹壁の各側にそれぞれ長さ8mmの傷を3個つくった。また肝臓の露出表面を、殺菌した消毒綿棒の端（木製）で擦り、擦過傷をつくった。そして6匹のラットに、上記（a）で調製した塩化第二鉄で架橋させたHAゲルを投与した。この投与は、架橋したHAゲル3mlを、上述の擦過傷をつくった盲腸、生検用パンチで傷をつくった部位および肝臓に対し、切開部の縫合時に行った。

【0026】また、他の6匹のラットについては、何ら癒着防止の処置は行わず、対照用とした。さらに他の6匹のラットについては、多官能基アジリジン架橋剤CX-100（ICI樹脂・アメリカ製）で共有結合により架橋させたHAの乳濁した多孔性の泡を投与した。この場合は、共有結合により架橋したHAの直径6cmの泡を細かくし、擦過傷をつくった肝臓を被覆した。そして、泡が消失するまで生理食塩水をこの泡にかけた。

【0027】手術から7日後、これらのラットは二酸化炭素を吸入させて死に至らしめ、傷の部位について癒着の程度を見た。すなわち、癒着部位の数と、肝臓の癒着を起こした面積を測定・記録した。肝臓の3つの部位における癒着の程度は、最も癒着の程度が大きかったときを18の最大スコアとする評価法において、0～6の評価スコアとなった。そして、3つの肝臓部位におけるスコアにより、実験結果を統計的に解析した。実験結果を次の表1にまとめる。

【0028】

【表1】

イオン結合により高い割合で架橋させたHAゲルの癒着抑制効果

テストグループ	盲腸に癒着を生じたラット（匹）	盲腸における癒着部位の平均個数	すべての肝臓葉に癒着を生じたラット（匹）	肝臓の全スコアの平均
対 照 用	5 / 6	1.67	6 / 6	11.33(16.58)
イオン結合架橋したHAゲル	0 / 6	0	2 / 6	2.83(4.25)***
共有結合架橋したHAゲル*	—	—	2 / 4**	6.50(10.13)

* HAの泡は肝臓にのみ適用した。

** 2匹のラットは死んだ。

*** 対照用またはHAの泡を適用したテストグループとは統計的に有意な差を有する。

【0029】表1は、イオン結合により架橋させたHAゲルは、何ら癒着防止処置をしない対照用グループおよ

び共有結合により架橋させたIIA癒着防止剤を適用したグループに比べ、盲腸および、肝臓の各葉の間において癒着の程度を著しく低下させることを示している。

【0030】＜実施例2＞

〔イオン結合により低い割合で架橋させたHAゲル癒着防止剤〕実施例1のイオン結合により架橋したHAゲルを調製する手順、およびその試験プロトコルを、本実施例における、イオン結合により低い割合で架橋させたHAゲル癒着防止剤の調製とその効果の評価においても、実質的に踏襲した。ただし、異なる点は、次の通りである。

(a) 架橋の割合を低下させるため、塩化第二鉄の溶液*

イオン結合により低い割合で架橋させたHAゲルの癒着抑制効果

テストグループ	盲腸に癒着を生じたラット(匹)	盲腸における癒着部位の平均個数	すべての肝臓葉に癒着を生じたラット(匹)	肝臓の全スコアの平均(ランク) ^{***}
対 照 用	6 / 6	2.00	6 / 6	9.50 (A)
イオン結合架橋したHAゲル	0 / 6	0	0 / 6	2.33 (C)
共有結合架橋したHAゲル*	1 / 5	0.2	3 / 5	7.00 (B)
非架橋のHAゲル**	2 / 5	0.6	3 / 5	5.40 (B)

* このテストグループにおいては5匹のウサギを用いた。

** 1匹のウサギは死んだ。

*** 同じランクの場合、グループ間に統計上有意な差は見られない。

Cランクが最も癒着効果がよいことを示す。

【0033】表2は、イオン結合により架橋させたHAゲルは、何ら癒着防止処置をしない対照用グループ、非架橋のHA癒着防止剤を適用したグループ、および共有結合により架橋させたHA癒着防止剤を適用したグループに比べ、盲腸および、肝臓の各葉の間において癒着の程度を著しく低下させることを示している。

【0034】＜実施例3＞

〔塩化アルミニウムで架橋させたHAゲル癒着防止剤〕

(a) ゲルの調製

ヒアルロン酸ナトリウム1.917gを、注射のため、ガラスビーカー中の水118.1gに溶解した。そして、均一な水溶液が得られたら、5%の塩化アルミニウム六水和物溶液7.2mlを攪拌しながら加えた。最後に中性に近いpHの均一なゲルが得られるまで、1.7Nの水酸化アンモニウム2.2mlを攪拌しながら加えた。

【0035】(b) 試験のプロトコルと癒着防止剤の効果

生殖齢に達した雌のニュージーランド・ホワイトウサギ

*量を半分にした。すなわち、添加する1.5%塩化第二鉄溶液は2.6mlとした。その結果、得られたゲルの粘度は、約60,200cpsとなった。

【0031】(b) 癒着防止の効果は、多官能基アジリジン架橋剤の代わりに1,4-ブタンジオールジグリシジルエーテルで共有結合により架橋させた、乳濁した多孔性泡状HAとの間で比較した。

(c) 癒着防止の効果は、さらに粘度約93,800cpsの非架橋ヒアルロン酸ナトリウムの生理食塩水溶液との間でも比較した。実験結果を次の表2に示す。

【0032】

【表2】

40

(体重はそれぞれ約3.0~3.5kg)について、腹部に癒着を起こすよう、子宮角に手術を行った。この手術は、腹部を中心線に沿って切開して両子宮角へ傷をつけ、さらに架橋HAゲルを投与してから切開部をふさぐ。この試験においては、20匹のウサギを10匹ずつ2つのグループに分けた。一つは対照用で、切開部の縫合前に何も癒着防止処置を行わず、もう一つのグループは、前述の塩化アルミニウムで架橋させたHAを投与して癒着防止処置を施した。HAの投与は、前述の(a)において調製したHAゲル10mlを、切開部の縫合前に、癒着の発生が予想される子宮箇所すべてに直接付着させた。術後7日目に、これらのウサギは死に至らしめ、さらに癒着の程度を評価するため第二の処置を行った。癒着の程度は、0(癒着なし)から4(重大な癒着)までの間で0.5きざみの評価点を使って評価した。実験結果を次の表3にまとめる。

【0036】

【表3】

塩化アルミニウムで架橋させたHAゲルの
癒着抑制効果

テストグループ	処理した ウサギ (匹)	スコアの メジアン	平均ランク
対 照 用	10	3.50	25.0
塩化アルミニウムで架橋 させたHAゲル	10	1.00	10.2

【0037】表3は、塩化アルミニウムにより架橋させたHAゲルを癒着防止剤として用いると、術後癒着の発生が著しく抑制されることを示している。

【0038】＜実施例4＞

【体組織反応とイオン結合により架橋したHAゲルの半減期】先の実施例2で調製した塩化第二鉄で架橋させたHAゲル（これを「テストケース」とする）と、ヒアルロン酸ナトリウム溶液（これを「対照ケース」とする）をそれぞれラットの腹部皮下組織に注射し、1日後、3日後、7日後および14日後（各日につき4匹を観察する）に体組織の反応と癒着防止剤の吸収特性を調べた。

【0039】各ラットは、2箇所のテスト部位と2箇所の対照部位にそれぞれ癒着防止剤を0.5ccずつ注射した。10%のホルマリンもしくは、0.1Mのリン酸塩緩衝液において3%のホルムアルデヒド、0.5%の塩化セチルピリジニウムおよび30mMの塩化ナトリウムを含む固定剤で、体組織への固定を行った。そのうち後者の固定剤は、グルコサミノグルカンと不溶性の錯体を形成する（「組織化学・細胞化学ジャーナル(Journal of Histochemistry and Cytochemistry)」33, 第1060～1066頁（1985年）参照）。アルシアンブルーで染色した組織部位には、よりHAを識別しやすくするため、ヘマントキシリンとエオシン（H&E）で着色させた。組織反応は次のようにグレード付けした。

【0040】テスト部位と対照部位は、1～3日の間は、痕跡程度ないしわずかに認められる程度であった。また、1日後は、好中球とマクロファージが見られた。3日までに、少数の好中球および線維芽細胞が見られる他は、マクロファージが大部分となった。3日後、テスト部位におけるファクロファージは大部分、微細な金褐色の細胞質間色素を有していた。HAは、3日後には大部分の部位に見られた。

【0041】7日後には、テスト部位に粗い、色素を含むマクロファージが、わずかな組織反応のあった細胞において主要な型となった。対照部位における組織反応は、全くないか、あるいはあっても痕跡量程度で、線維芽細胞が大部分であった。また、対照部位においてはすべて、HAの完全な吸収が見られた。テスト部位の3／

7においては、依然としてHAが最小量は残っていた。

【0042】14日後になると、テスト部位における組織反応は、色素を含む大多数のファクロファージにおいて収まり、最小になると考えられる。また、対照部位は識別が困難であった。14日後には、HAはすべてのテスト部位および対照部位において、完全に吸収された。テスト部位および対照部位における組織反応は、許容範囲内のものであった。

【0043】本発明の具体的な実施態様は次の通りである。

1) 前記癒着防止剤は、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルキチン、ヒアルロン酸、またはこれらのアルカリ金属塩もしくはアルカリ土類金属塩からの誘導体である請求項1記載の方法。

2) 前記癒着防止剤は、ヒアルロン酸もしくはヒアルロン酸ナトリウムからの誘導体である上記実施態様1)記載の方法。

3) 前記癒着防止剤は、ヒアルロン酸ナトリウムからの誘導体である上記実施態様2)記載の方法。

4) 前記ヒアルロン酸ナトリウムは、塩化第二鉄、塩化アルミニウム、硫酸クロムもしくは硫酸アルミニウムにより、イオン結合による架橋を形成させられる上記実施態様3)記載の方法。

5) 前記ヒアルロン酸ナトリウムは、塩化第二鉄により、イオン結合による架橋を形成させられる上記実施態様4)記載の方法。

6) 前記癒着防止剤は、注射器を用いた注射により、外科創傷部位に直接適用される請求項1記載の方法。

7) 前記癒着防止剤は、手術中もしくは、縫合直前の外科手術の終了時に適用される上記実施態様6)記載の方法。

8) 前記癒着防止剤は、他の癒着防止補助剤とともに投与される請求項1記載の方法。

9) 前記癒着防止補助剤は非ステロイド系の抗炎症薬である上記実施態様8)記載の方法。

10) 前記非ステロイド系の抗炎症薬はトルメチンである上記実施態様9)記載の方法。

11) 前記癒着防止剤は抗生物質もしくは成長因子とと

もに投与される請求項1記載の方法。

【0044】

【発明の効果】以上説明したように、本発明の方法によれば、何も架橋していない多糖類あるいは共有結合によって架橋した多糖類を用いた場合に比べ、術後癒着の発

生を顕著に抑制する。そして、本発明で用いる癒着防止剤は、何も架橋していない多糖類より長い半減期を有し、共有結合によって架橋した多糖類よりも生体相容性に富む。さらに、この癒着防止剤の形成に使われる架橋剤は、生体相容性で、体組織に対する毒性もない。

フロントページの続き

(72)発明者 ダグラス・ピー・ジョンズ
 アメリカ合衆国、08848 ニュージャージー
 イ州、ミルフオード、スプリング・ガーデ
 ン・ロード 290

(72)発明者 リチャード・エル・クローネンザール
 アメリカ合衆国、07410 ニュージャージー
 イ州、フェア・ローン、ガーウツド・ロ
 ード 33